



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Anestesia venosa total libre de opiáceos, con infusiones de propofol, dexmedetomidina y lidocaína para la colecistectomía laparoscópica: estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego[☆]



Mefkur Bakan^{a,*}, Tarik Umutoglu^a, Ufuk Topuz^a, Harun Uysal^a,
Mehmet Bayram^b, Huseyin Kadioglu^c y Ziya Salihoglu^a

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Estambul, Turquía

^b Departamento de Medicina Pulmonar, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Estambul, Turquía

^c Departamento de Cirugía General, Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Estambul, Turquía

Recibido el 8 de febrero de 2014; aceptado el 5 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Colecistectomía
laparoscópica;
Anestesia venosa
total;
Dexmedetomidina;
Lidocaína;
Propofol;
Remifentanilo

Resumen

Justificación y objetivos: El uso de opiáceos en el período intraoperatorio puede estar asociado con la hiperalgesia y con el aumento del consumo de analgésicos en el período postoperatorio. Los efectos colaterales como náuseas y vómito en el período postoperatorio, debido al uso perioperatorio de opiáceos, pueden retrasar el alta. Nuestra hipótesis fue que la anestesia venosa total con el uso de lidocaína y dexmedetomidina como reemplazo de los opiáceos puede ser una técnica alternativa para la colecistectomía laparoscópica y estaría asociada con un requerimiento menor de fentanilo y con una menor incidencia de náuseas y vómito en el período postoperatorio.

Métodos: Ochenta pacientes adultos, estado físico ASA I-II, fueron programados para colecistectomía laparoscópica electiva. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos para recibir anestesia libre de opiáceos con infusiones de dexmedetomidina, lidocaína y propofol (grupo DL), o anestesia basada en opiáceos con infusiones de remifentanilo y propofol (grupo RF). Todos los pacientes recibieron un régimen estándar de analgesia multimodal. Un dispositivo de analgesia controlada por el paciente fue ajustado para liberar el fentanilo intravenoso durante 6 h después de la cirugía. El resultado primario fue el consumo de fentanilo en el postoperatorio.

Resultados: El consumo de fentanilo en la segunda hora del postoperatorio fue significativamente menor en el grupo DL que en el grupo RF, $75 \pm 59 \mu\text{g}$ y $120 \pm 94 \mu\text{g}$, respectivamente, pero se pudo comparar en la sexta hora del postoperatorio. Durante la anestesia hubo más eventos

[☆] Registro del ensayo: Clinicaltrials.gov (ID: NCT01833819).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mefkur@yahoo.com (M. Bakan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2014.05.008>

2255-4963/© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Laparoscopic cholecystectomy;
Total intravenous anesthesia;
Dexmedetomidine;
Lidocaine;
Propofol;
Remifentanyl

hipotensivos en el grupo RF y más eventos hipertensivos en el grupo DL, ambos estadísticamente significativos. A pesar de presentar un tiempo de recuperación más prolongado, el grupo DL tuvo puntuaciones de dolor y consumo de analgésicos de rescate y de ondansetrón significativamente más bajos.

Conclusión: La anestesia libre de opiáceos con infusiones de dexmedetomidina, lidocaína y propofol puede ser una técnica alternativa para la colecistectomía laparoscópica, especialmente en pacientes con un alto riesgo de náuseas y vómito en el postoperatorio.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study

Abstract

Background and objectives: Intraoperative use of opioids may be associated with postoperative hyperalgesia and increased analgesic consumption. Side effects due to perioperative use of opioids, such as postoperative nausea and vomiting may delay discharge. We hypothesized that total intravenous anesthesia consisting of lidocaine and dexmedetomidine as an opioid substitute may be an alternative technique for laparoscopic cholecystectomy and would be associated with lower fentanyl requirements in the postoperative period and less incidence of postoperative nausea and vomiting.

Methods: Eighty ASA I-II adults were scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy. Patients were randomly allocated into 2 groups to have either opioid-free anesthesia with dexmedetomidine, lidocaine, and propofol infusions (Group DL) or opioid-based anesthesia with remifentanyl, and propofol infusions (Group RF). All patients received a standard multimodal analgesia regimen. A patient controlled analgesia device was set to deliver intravenous fentanyl for 6 h after surgery. The primary outcome variable was postoperative fentanyl consumption.

Results: Fentanyl consumption at postoperative 2nd hour was statistically significantly less in Group DL, compared with Group RF, which were $75 \pm 59 \mu\text{g}$ and $120 \pm 94 \mu\text{g}$ respectively, while it was comparable at postoperative 6th hour. During anesthesia, there were more hypotensive events in Group RF, while there were more hypertensive events in Group DL, which were both statistically significant. Despite higher recovery times, Group DL had significantly lower pain scores, rescue analgesic and ondansetron need.

Conclusion: Opioid-free anesthesia with dexmedetomidine, lidocaine and propofol infusions may be an alternative technique for laparoscopic cholecystectomy especially in patients with high risk for postoperative nausea and vomiting.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

Los opiáceos son ampliamente utilizados para la analgesia perioperatoria. Sin embargo, el uso de grandes dosis en bolos o infusión continua de opiáceos potentes en el período intraoperatorio puede estar asociado con la hiperalgesia y con el aumento del consumo de analgésicos en el período postoperatorio¹. En cirugías ambulatorias, los efectos secundarios relacionados con los opiáceos, como náuseas y vómito en el postoperatorio (NVPO), sedación prolongada, íleo paralítico y retención urinaria, pueden retardar la recuperación y el alta hospitalaria o causar el reingreso hospitalario imprevisto.

El dolor posterior a la colecistectomía laparoscópica (CL) es de naturaleza compleja y hay evidencias que muestran que el tratamiento debe ser multimodal libre de opiáceos

para acelerar la recuperación^{2,3}. A pesar de las estrategias analgésicas multimodales, que consisten en opiáceos, dexametasona, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos locales aplicados a la herida quirúrgica, el dolor y los episodios de NVPO todavía son quejas comunes relacionadas después de la CL. Se ha sugerido que la infusión de esmolol puede ser una alternativa aceptable a la infusión de remifentanilo para cirugía laparoscópica ambulatoria⁴⁻⁶ y que técnicas anestésicas libres de opiáceos con infusión de esmolol están asociadas con la reducción del consumo de opiáceos en el postoperatorio^{5,6}.

La dexmedetomidina es un agonista altamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos que proporciona sedación, analgesia y simpaticólisis. Aunque la administración perioperatoria de dexmedetomidina esté asociada con una reducción de la intensidad del dolor en el postoperatorio,

del consumo de analgésicos y de náuseas⁷⁻¹², su propiedad analgésica es menos eficaz en comparación con el remifentanilo¹³. Se ha descrito que la lidocaína intravenosa (iv) tiene propiedades analgésicas, antihiperálgicas y antiinflamatorias. La infusión iv de lidocaína en el período perioperatorio es segura y posee ventajas claras, como la reducción de la necesidad de anestésicos en el intraoperatorio, puntuaciones menores de dolor, reducción de la necesidad de analgésicos en el postoperatorio, como también el retorno más rápido de la función intestinal y un tiempo más corto de ingreso¹⁴⁻²⁰. Por tanto, nuestra hipótesis fue que la anestesia venosa total (AVT) con la combinación de lidocaína y dexmedetomidina para sustituir los opiáceos sería una técnica viable para la CL y estaría asociada con una necesidad menor de fentanilo y con menos incidencia de NVPO.

Este fue un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego llevado a cabo para comparar el efecto de las técnicas de AVT libre de opiáceos (usando infusiones de dexmedetomidina, lidocaína y propofol) y con base en opiáceos (usando infusiones de remifentanilo y propofol), sobre la intensidad del dolor en el postoperatorio y la incidencia de efectos colaterales en los pacientes programados para CL.

Métodos

Después de obtener la aprobación del Comité de Ética y los consentimientos informados firmados por los pacientes, el estudio fue llevado a cabo entre junio de 2012 y abril de 2013 en nuestro hospital universitario. Los pacientes programados

para la CL electiva, con edades entre 20-60 años y estados físicos ASA I o II, de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos (ASA), fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: índice de masa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$, mujeres embarazadas, en período de lactancia o que menstrúan, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, diabetes, historial de dolor crónico, abuso de alcohol o drogas, enfermedades psiquiátricas, alergia o contraindicación para cualquiera de los fármacos del estudio, e incapacidad para comprender la evaluación del dolor y usar el dispositivo de analgesia controlada por el paciente (ACP). La firma del consentimiento informado se obtuvo de todos los pacientes antes de la aleatorización.

Aleatorización y doble ciego

Los pacientes fueron aleatoriamente divididos y ubicados en 2 grupos para recibir anestesia libre de opiáceos con infusiones de dexmedetomidina (carga de $0,6 \mu\text{g/kg}^{-1}$, infusión de $0,3 \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$), lidocaína (carga de $1,5 \text{ mg/kg}^{-1}$, infusión de $2 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$) y propofol (grupo DL), o para recibir anestesia basada en opiáceos con infusiones de fentanilo y remifentanilo ($0,25 \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$) y propofol (grupo RF) (fig. 1).

La técnica sencilla de aleatorización fue realizada con 80 sobres opacos lacrados, 40 para cada grupo, indicando la designación del grupo y describiendo el protocolo anestésico. Antes de la inducción de la anestesia, un anestesta abría el siguiente sobre y revelaba la asignación al tratamiento. Ese anestesta solo preparó los medicamentos del

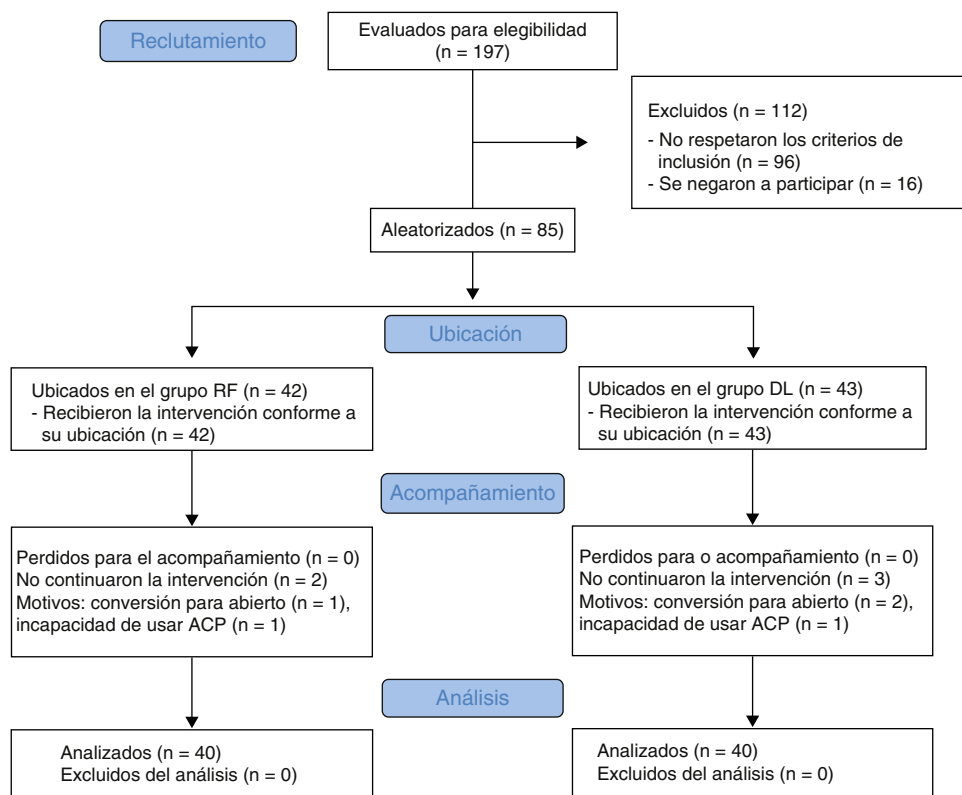


Figura 1 Diagrama de flujo de los participantes a través de cada fase de aleatorización.

Tabla 1 Gráfico del tiempo de manejo anestésico

Premedicación	Carga (10 min)	Inducción	Mantenimiento		
			B↓	C↓	D↓
A↓					
Grupo DL					
Midazolam (0,03 mg/kg ⁻¹)	Carga-1: Dexmedetomidina (0,6 µg/kg ⁻¹)	Infusión-1: Dexmedetomidina (0,3 µg/kg ⁻¹ / h ⁻¹) (0,3 mL/kg ⁻¹) Carga-2: Lidocaína (1,5 mg/kg ⁻¹) Propofol (1,5 mg/kg ⁻¹)	Infusión-2: Lidocaína (2 mg/kg ⁻¹ / h ⁻¹) (0,1 mL/kg ⁻¹) Propofol (3-12 mg/kg ⁻¹ / h ⁻¹)		
Grupo RF					
Midazolam (0,03 mg/kg ⁻¹)	Carga-1: Fentanilo (2 µg/kg ⁻¹)	Infusión-1: Remifentanilo (0,25 µg/kg ⁻¹ / min ⁻¹) (0,3 mL/kg ⁻¹) Carga-2: 0,9% solución salina Propofol (1,5 mg/kg ⁻¹)	Infusión-2: Solución salina al 0,9% (0,1 mL/kg ⁻¹) Propofol (3-12 mg/kg ⁻¹ / h ⁻¹)		

A, valores hemodinámicos basales registrados; B, intubación endotraqueal; C, «infusión-2» se interrumpió después de la extracción de la vesícula biliar; D, final de la cirugía, la infusión de propofol e «infusión-1» fueron interrumpidas.

estudio y no estuvo involucrado en la recolección de los datos en los períodos pre- y postoperatorio o en el manejo de las anestesiadas administradas a los pacientes.

La [tabla 1](#) presenta el gráfico del tiempo de manejo anestésico. Los medicamentos fueron aplicados con jeringuillas de 10 y 50 mL etiquetadas como «carga» o «infusión», respectivamente. Para garantizar el aspecto «ciego» del estudio, las dosis de carga de los medicamentos (dexmedetomidina y lidocaína en el grupo DL, o fentanilo y solución salina normal en el grupo RF), fueron calculadas de acuerdo con el peso corporal de los pacientes y diluidas en volúmenes de 10 mL etiquetados como «carga-1» y «carga-2» según el orden de administración. Los medicamentos de infusión (dexmedetomidina y lidocaína en el grupo DL, o remifentanilo y solución salina en el grupo RF) fueron preparados en jeringuillas de 50 mL y etiquetados como «infusión-1» e «infusión-2», respectivamente.

Técnica anestésica

En la sala del preoperatorio, los pacientes fueron instruidos sobre el uso de la escala de clasificación numérica (ECN) y de la bomba de ACP. Un anestesta, «ciego» para la ubicación de los grupos, realizó todos los procedimientos. Al llegar a la sala de cirugía, los pacientes recibieron monitorización estándar con ECG, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, temperatura e índice bispectral. Después de la premedicación con midazolam (0,03 mg/kg⁻¹), fueron determinados los valores basales de frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial media (PAM), siendo el promedio obtenido de 3 medidas consecutivas. Se inició aplicación por vía iv de solución cristaloide balanceada (Isolyte-S), y la preoxigenación con 5 L/min⁻¹ de oxígeno puro se hizo durante la

administración de las dosis de carga. Antes de la inducción, los pacientes del grupo DL recibieron 0,6 µg/kg⁻¹ de dexmedetomidina (carga-1) diluidos en un volumen total de 10 L e infundidos durante 10 min. Para evitar sesgo, los pacientes del grupo RF recibieron 2 µg/kg⁻¹ de fentanilo de la misma forma. Para la inducción, se empezaron a administrar infusiones de dexmedetomidina o remifentanilo (en concentraciones de 1 µg/mL⁻¹ y 50 µg/mL⁻¹, respectivamente, etiquetadas como infusión-1) a 0,3 mL/kg⁻¹/h⁻¹. Fueron administrados lidocaína en una dosis de 1,5 mg/kg⁻¹ (carga-2) en el grupo DL, o solución salina normal en el grupo RF y propofol (1,5 mg/kg⁻¹). Infusiones de lidocaína (20 mg/mL) o solución salina (infusión-2) a 0,1 mL/kg⁻¹/h⁻¹ y de propofol a 10 mg/kg⁻¹/h⁻¹ fueron iniciadas inmediatamente después de las dosis de carga. Fue administrado vecuronio (0,1 mg/kg⁻¹) iv para facilitar la intubación traqueal.

La dosis de dexmedetomidina estuvo basada en un estudio²¹ que comparó la AVT con dexmedetomidina versus fentanilo y que no encontró ninguna diferencia en los tiempos de extubación y alta. La dosis de remifentanilo estuvo basada en estudios que obtuvieron analgesia suficiente para CL^{22,23}.

Las tasas de infusiones de dexmedetomidina y lidocaína en el grupo DL o de remifentanilo y salina en el grupo RF fueron constantes durante la cirugía. La tasa de perfusión de propofol fue ajustada para 3-12 mg/kg⁻¹/h⁻¹ para mantener la PAM dentro de ±20% del valor basal y el índice bispectral por debajo de 50. La administración de lidocaína o solución salina normal terminó después de la extracción de la vesícula biliar o aproximadamente 10 min antes del término de la cirugía. Las incisiones cutáneas fueron infiltradas con 15-20 mL de bupivacaína al 0,5% con 1/80.000 de adrenalina antes del cierre. Las infusiones de dexmedetomidina o remifentanilo y propofol fueron suspendidas durante el

cierre de la incisión. El bloqueo neuromuscular residual fue antagonizado con neostigmina ($0,05 \text{ mg/kg}^{-1}$) y atropina ($0,02 \text{ mg/kg}^{-1}$), y la extubación traqueal se hizo cuando los pacientes alcanzaron un estándar regular de respiración espontánea.

Los pulmones fueron mecánicamente ventilados con una mezcla de oxígeno y aire (FiO_2 : 50%; volumen corriente: $7\text{-}10 \text{ mL/kg}^{-1}$; frecuencia respiratoria: $10\text{-}14 \text{ min}^{-1}$) para obtener un valor de dióxido de carbono al final de la espiración entre $30\text{-}35 \text{ mm Hg}$. El bloqueo neuromuscular suplementario se obtuvo con vecuronio después de evaluar la función neuromuscular con la secuencia de 4 estímulos. La normotermia intraoperatoria se mantuvo con mantas de calentamiento y aire forzado, que se pusieron encima de las partes expuestas del cuerpo, y fueron administrados por vía iv cristaloides a una tasa $6\text{-}12 \text{ mL/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ durante la anestesia. Todos los pacientes usaron medias antiembólicas y recibieron 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea antes de la cirugía, 8 mg de dexametasona y 50 mg de dexetoprofeno trometamol iv después de la inducción de la anestesia y 1 g de paracetamol iv después de la extracción de la vesícula biliar.

La presión arterial no invasiva se evaluó en intervalos de por lo menos 3 min durante la anestesia. La hipotensión ($\text{PAM} < 60 \text{ mm Hg}$) fue tratada con efedrina iv (10 mg) y la bradicardia ($\text{FC} < 45 \text{ lpm}$) con atropina iv ($0,5\text{-}1 \text{ mg}$). Fue administrada una dosis de nitroglicerina en bolos iv de $0,1 \text{ mg}$ cuando hubo una $\text{PAM} > 120 \text{ mm Hg}$.

Cirugía

Los cirujanos con experiencia en CL realizaron las operaciones usando la técnica estándar de 4-trocars. Después de la intubación traqueal, se insertó una sonda nasogástrica y se aspiró el contenido estomacal. Un trocar de 12 mm con punta obtusa fue usado para acceder a la cavidad peritoneal. El neumoperitoneo se obtuvo con dióxido de carbono, y la presión intraabdominal se mantuvo a $12\text{-}14 \text{ mm Hg}$ durante toda la cirugía. Tres trocars adicionales de 5 mm fueron introducidos, y el paciente fue colocado en posición reversa de Trendelenburg a 30 grados y virado hacia el lado izquierdo para facilitar la exposición de la vesícula biliar. Al final de la cirugía, el paciente volvió a la posición supina, y el dióxido de carbono insuflado fue cuidadosamente evacuado por compresión manual del abdomen.

Cuidados postoperatorios

Inmediatamente después de la extubación, una bomba de ACP estaba ya lista para su uso durante 6 h . La bomba fue ajustada para liberar una dosis de fentanilo en bolos iv de $20 \mu\text{g}$, con bloqueo de 5 min , sin infusión continua y límite de dosis. La transferencia de la sala de recuperación postanestésica (SRPA) hacia enfermería quirúrgica fue considerada segura cuando el paciente alcanzó la puntuación modificada de Aldrete ≥ 9 . Aunque la CL esté establecida como un procedimiento ambulatorio, nuestro protocolo fue programado para el ingreso de todos los pacientes durante 24 h para garantizar su seguimiento adecuado y la recolección apropiada de los datos. Los pacientes tuvieron permiso para tomar agua 4 h después de la extubación. Los

episodios de NVPO fueron tratados con metoclopramida (10 mg iv), con 8 h de intervalo, y en el caso de que no fuese eficaz en 15 min , fue administrado el ondansetrón (4 mg iv). Después de terminar la ACP, todos los pacientes recibieron dosis orales de paracetamol (500 mg , 4×1) y dexetoprofeno trometamol (25 mg , 3×1) y tramadol (100 mg) como analgésico de rescate. Los investigadores, «ciegos» para la ubicación de los grupos y sin acceso a los registros intraoperatorios, evaluaron todos los resultados en la SRPA y en la enfermería quirúrgica. Las puntuaciones de dolor fueron calculadas usando la ECN de 11 puntos (0: sin dolor; 10: peor dolor que se pueda imaginar).

Fueron recogidos los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, historial de tabaquismo, mareos y NVPO, tiempos de cirugía y anestesia, cantidad de medicamentos usados durante la cirugía, cantidad de fentanilo utilizado en el postoperatorio de 6 h , ECN, incidencia de NVPO y otros eventos adversos.

Análisis estadístico

El resultado primario fue la cantidad consumida de fentanilo para alivio del dolor en las primeras 6 h postextubación. Los resultados secundarios fueron tiempo de recuperación, incidencia de NVPO y puntuación máxima de dolor en la ECN (ECN-máx) en la enfermería quirúrgica después de la suspensión de la ACP. El tamaño necesario de la muestra se basó en datos preliminares de un estudio piloto anterior hecho con 10 pacientes, cuyo consumo de fentanilo fue de $200 \pm 152 \mu\text{g}$ en el grupo RF, y de $120 \pm 88 \mu\text{g}$ en el grupo DL. Así, un riesgo alfa de $0,05$ y 39 pacientes por grupo suministraría un 80% de poder y detectaría un 40% de reducción en el consumo de fentanilo en un grupo de tratamiento. Los resultados fueron expresados como medianas y cuartiles, y las variables como porcentajes. El test-U de Mann-Whitney fue usado para comparar los parámetros continuos y el test exacto de Fisher para comparar las variables no paramétricas. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el programa estadístico comercialmente disponible SPSS v.16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Un valor de probabilidad inferior al $0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

De los 197 pacientes abordados, 66 no respetaron los criterios de inclusión, 14 se negaron a participar en el estudio y 4 fueron revertidos a cirugía abierta, restando 80 pacientes adecuados para ser incluidos en este estudio (fig. 1).

Las características de los pacientes y los datos peroperatorios aparecen desglosados en la tabla 2. No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a las características de los pacientes. Los tiempos de alta, consumo de propofol y orientación en la SRPA fueron significativamente más largos en el grupo DL.

Los valores basales de FC y PAM fueron comparables entre los grupos. Las medias de los valores basales de FC y PAM después de la inducción, durante la intubación y en los minutos 1 , 4 , 7 y 10 de neumoperitoneo fueron significativamente mayores en el grupo DL (fig. 2). El número de pacientes que necesitó efedrina para tratar la hipotensión

Tabla 2 Características demográficas y datos en el perioperatorio

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
Hombre/mujer	13/27	12/28	NS
Edad (años)	43,8 ± 9,3	43,1 ± 10,6	NS
Peso (kg)	79,2 ± 14,4	74,2 ± 14,7	NS
Altura (cm)	1,65 ± 0,08	1,65 ± 0,09	NS
Índice de masa corporal (kg/m ⁻¹)	28,9 ± 4,1	27,2 ± 3,9	NS
ASA I-II	31/9	34/6	NS
Historial de tabaquismo: n (%)	10 (25)	13 (33)	NS
Historial de NVPO anterior: n (%)	4 (10)	7 (18)	NS
Historial de mareos: n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)	NS
Tiempo de cirugía (min)	57,5 (45,2–68,8)	50,5 (41,2–68)	NS
Tiempo de anestesia (min)	70 (57,8–79,5)	64,5 (51–81,2)	NS
Dosis de propofol para el mantenimiento (mg kg ⁻¹ / h ⁻¹)	5,18 ± 1,15	6,23 ± 1,47	0,003
Consumo de remifentanilo (μg)	1.430 ± 592	–	–
Consumo de dexmedetomidina (μg)	–	71 ± 19	–
Consumo de lidocaína (mg)	–	256 ± 90	–
Tiempo de extubación (min)	9 (7–12,8)	10 (7–16)	NS
Tiempo de orientación (min)	13 (10–15,8)	14 (12–21)	0,045
Tiempo de alta de la SRPA (min)	10 (10–15)	15 (10–20)	< 0,001

ASA, Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos; NVPO, náuseas y vómito en el postoperatorio; NS, no significativo; SRPA, sala de recuperación postanestésica.

Datos expresados como número relativo de los pacientes, media ± desviación estándar, mediana (percentil 25-75) o número absoluto (porcentaje).

fue mayor en el grupo RF y el número de pacientes que necesitó nitroglicerina para tratar la hipertensión fue mayor en el grupo DL. El uso de nitroglicerina en el grupo DL (n = 11) fue principalmente al inicio del neumoperitoneo (n = 9). Otros efectos colaterales fueron comparables entre los grupos, con excepción del uso de ondansetrón (tabla 3). Ninguno de los pacientes del grupo DL necesitó ondansetrón para tratar NVPO (p < 0,05). Ninguno de los pacientes de ambos grupos dijo recordar eventos intraoperatorios o se quejó de cualesquiera efectos secundarios que pudiesen estar relacionados con la lidocaína (arritmia cardíaca, adormecimiento perioral, gusto metálico, zumbido y trastornos visuales).

Tres pacientes del grupo RF y 6 del grupo DL con dolor mínimo prefirieron no usar la ACP (0 > 0,05). El consumo de

fentanilo en el postoperatorio 2 h después de la extubación y ECN-máx y la necesidad de analgésico de rescate después de la interrupción de ACP con fentanilo fueron significativamente menores en el grupo DL (tabla 4). Se comparó entre los grupos el consumo acumulativo de fentanilo en el postoperatorio después de 4 y 6 h de extubación (fig. 3).

Discusión

Los resultados de este estudio indican que la AVT libre de opiáceos con infusiones de dexmedetomidina, lidocaína y propofol en comparación con la AVT con base en opiáceos con infusiones de remifentanilo y propofol está asociada

Tabla 3 Incidencia de eventos y efectos colaterales

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
Uso de efedrina	8 (20)	1 (3)	0,029
Uso de nitroglicerina	0	11 (28)	< 0,001
Bradicardia en el intraoperatorio	4 (10)	0	NS
Taquicardia en el intraoperatorio	0	1 (3)	NS
Uso de drenaje subhepático	6 (15)	5 (13)	NS
Temblor	10 (25)	3 (8)	NS
Náuseas	13 (33)	5 (13)	NS
Vómito	5 (13)	1 (3)	NS
Uso de ondansetrón	6 (15)	0	0,026

NS, no significativo.

Valores expresados como número de pacientes (porcentaje).

Tabla 4 Análisis de la intensidad del dolor en el postoperatorio

	Grupo RF n = 40	Grupo DL n = 40	p
<i>Consumo de fentanilo en el postoperatorio</i>			
0-2 h (μg)	120 \pm 94 (110)	75 \pm 59 (60)	0,04
0-4 h (μg)	185 \pm 143 (160)	123 \pm 100 (120)	NS
0-6 h (μg)	235 \pm 175 (220)	162 \pm 142 (150)	NS
ECN-máx	4 (2-6)	3 (2-4)	0,028
ECN-máx tos	5,5 (3-7)	4 (3-5)	0,015
Dolor en el hombro (n)	7 (18%)	10 (25%)	NS
Analgésico de rescate necesario (n)	19 (48%)	9 (23%)	0,034

ACP, analgesia controlada por el paciente; ECN, escala de clasificación numérica; ECN-máx, puntuación máxima de la ECN de la intensidad del dolor en la enfermería quirúrgica después de la suspensión de la ACP; NS, no significativo.

Datos expresados como media \pm desviación estándar (mediana), mediana (percentil 25-75) o número absoluto de pacientes (porcentaje).

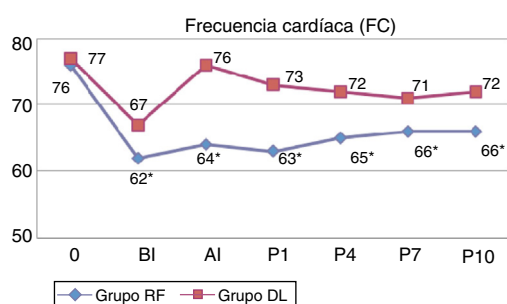


Figura 2 Alteraciones de la frecuencia cardíaca entre los grupos durante el período intraoperatorio. 0: valores basales; BI: antes de la intubación (después de la inducción); AI: después de la intubación; P1: 1 min de neumoperitoneo; P4: 4 min de neumoperitoneo; P7: 7 min de neumoperitoneo; P10: 10 min de neumoperitoneo. * $p < 0,05$ entre los grupos.

con un consumo menor de fentanilo en el postoperatorio inmediato (0-2 h) de la CL. El efecto analgésico prolongado de la dexmedetomidina puede explicar ese hecho, pero el consumo total de dexmedetomidina en el grupo DL fue $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ en la mayoría de los casos, y los pacientes del grupo RF recibieron fentanilo en el preoperatorio, lo que también puede haber prolongado el efecto analgésico. Por

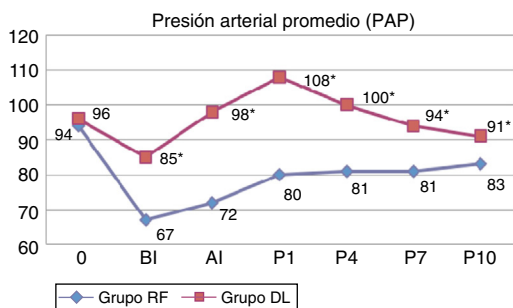


Figura 3 Alteraciones de la presión arterial media entre los grupos en el período intraoperatorio. 0: valores basales; BI: antes de la intubación (después de la inducción); AI: después de la intubación; P1: 1 min de neumoperitoneo; P4: 4 min de neumoperitoneo; P7: 7 min de neumoperitoneo; P10: 10 minutos de neumoperitoneo. * $p < 0,05$ entre los grupos.

tanto, la hiperalgesia inducida por opiáceos parece ser una explicación más lógica para ese hallazgo. El consumo acumulativo de fentanilo se comparó en 4 y 6 h del postoperatorio, lo que puede deberse al tratamiento del dolor en el postoperatorio con otro opiáceo potente (fentanilo) que puede causar hiperalgesia y/o tolerancia. Se pudiésemos llevar a cabo el tratamiento del dolor en el postoperatorio libre de opiáceos, el consumo de analgésicos en el grupo DL podría continuar siendo significativamente menor en 4 y 6 h del postoperatorio. Así, las puntuaciones de la ECN-máx y la necesidad de analgésico de rescate después de la suspensión de la ACP con fentanilo fueron significativamente menores en el grupo DL.

Generalmente se usan opiáceos potentes para controlar la inestabilidad cardiovascular en el período intraoperatorio debido al neumoperitoneo en CL²⁴. Se ha relatado que en pacientes sometidos a CL, la infusión intraoperatoria de lidocaína en combinación con dosis bajas de opiáceos estuvo asociada con el menor consumo de opiáceos en el intraoperatorio y el postoperatorio^{18,19}. Park et al.²⁵ relataron que las puntuaciones de dolor después de CL fueron menores en el período postoperatorio inmediato con la adición de dexmedetomidina al régimen analgésico multimodal. La dexmedetomidina posee propiedades analgésicas menos potentes que los opiáceos, y es usada como un sustituto de opiáceos en diversas intervenciones quirúrgicas^{21,26-28}. Está asociada a menos dolor y NVPO en el postoperatorio^{21,27,28}, pero presenta una recuperación lenta^{26,27}. Además, se consideró eficaz el uso de dexmedetomidina (con algún soporte de fentanilo) para sustituir el remifentanilo en AVT en cirugías ginecológicas por videolaparoscopia²⁹. Sin embargo, la CL no es comparable con otros procedimientos laparoscópicos y está asociada al aumento de la respuesta simpaticoadrenal; por tanto, al combinar esos agentes queríamos aumentar los efectos analgésicos de la dexmedetomidina y la lidocaína.

Se relató que la dexmedetomidina aumenta la acción anestésica local de lidocaína en conejillos de indias³⁰ y mejora la calidad de la anestesia y la analgesia en el perioperatorio cuando se adiciona a la lidocaína para la administración de anestesia regional iv³¹. La combinación de dexmedetomidina, lidocaína y propofol fue definida para la intubación traqueal sin el uso de relajantes musculares y trajo condiciones de intubación estadísticamente más satis-

factorias en comparación con el fentanilo³². Sin embargo, el efecto analgésico de la combinación de dexmedetomidina y lidocaína en AVT no fue evaluado antes de nuestro estudio.

Estudios anteriores con pacientes sometidos a la CL han demostrado que la infusión de esmolol en el intraoperatorio, en vez de opiáceos, está asociada con la reducción del consumo de opiáceos en el postoperatorio^{5,6}. En un estudio similar al nuestro, Collard et al.⁵ compararon el fentanilo, el remifentanilo y el esmolol como adyuvantes en la anestesia con el desflurano para CL, y los pacientes del grupo esmolol consumieron 100 µg (mediana) de fentanilo durante el período postoperatorio (2 h), lo que parece ser comparable con nuestro grupo con base en los opiáceos. En nuestro estudio, administramos propofol en vez de desflurano y constatamos una asociación con un consumo menor de analgésicos en el período postoperatorio durante la anestesia basada en el remifentanilo^{22,33}. Además, el propofol tiene propiedades antieméticas. El uso de propofol en vez de anestésicos inhalatorios en CL parece más adecuado en ese concepto de «libre de opiáceos». Sin embargo, se mostró que la dexmedetomidina, como adyuvante de propofol, puede retardar la recuperación durante la AVT³⁴. Eso está a tono con nuestro estudio, mientras que los tiempos de alta y orientación en la SRPA fueron significativamente mayores en el grupo DL. Eso puede ser debido a una tasa mayor de infusión de propofol para controlar la respuesta hemodinámica al neumoperitoneo.

El diseño doble ciego del estudio puede ser una limitación; como las tasas de infusión de dexmedetomidina y remifentanilo fueron constantes, fue necesario el uso de nitroglicerina o efedrina para controlar las alteraciones hemodinámicas en algunos pacientes. Como un 28% de los pacientes del grupo DL presentaron hipertensión al inicio del neumoperitoneo y considerando el uso mayor de la nitroglicerina en el grupo DL, el protocolo puede ser modificado con la adición de una pequeña cantidad de opiáceo o una tasa mayor de perfusión de dexmedetomidina (carga de 1 g/kg⁻¹ y mantenimiento con 0,2-0,5 g/kg⁻¹/h⁻¹), que podría ser más apropiado. En algunos pacientes puede ser lógico preferir el prolongamiento de la recuperación al aumento de la intensidad del dolor en el postoperatorio y de los episodios de NVPO. Además, el uso de desflurano en vez de propofol (dosis máxima limitada a 12 mg/kg⁻¹/h⁻¹) en el grupo DL puede haber aliviado los eventos hipertensivos y estar asociado con un tiempo más corto de recuperación.

El dolor posterior a CL es altamente variable entre los pacientes. La técnica de anestesia y el tratamiento analgésico en el postoperatorio necesitan ser individualizados. Como la dexmedetomidina y la lidocaína disminuyeron el consumo de anestésicos y opiáceos, es lógico pensar en adicionar esos agentes en régimen de anestesia para CL. La dependencia de opiáceos y el alto riesgo de NVPO pueden ser motivos para la preferencia por esa técnica libre de opiáceos.

Como conclusión podemos decir que la AVT libre de opiáceos con dexmedetomidina, lidocaína y propofol en comparación con la AVT basada en los opiáceos con remifentanilo y propofol, está asociada con un menor consumo de fentanilo en el período postoperatorio inmediato y (0-2 h). Además, la ECN-máx, la necesidad de analgésico de rescate y el uso de ondansetrón fueron significativamente menores en el grupo libre de opiáceos en el primer día del

postoperatorio. Pese al tiempo prolongado de recuperación, la anestesia libre de opiáceos con dexmedetomidina, lidocaína y propofol puede ser una técnica alternativa en la CL para pacientes seleccionados, especialmente aquellos con un alto riesgo de NVPO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Angst MS, Clark JD. Opioid induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570-87.
2. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, et al. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001;90:261-9.
3. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology*. 2006;104:835-46.
4. Coloma M, Chiu JW, White PF, et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anaesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:352-7.
5. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2007;105:1255-62.
6. Lopez-Alvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M, et al. Esmolol versus ketamine-remifentanil combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2012;59:442-8.
7. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:153-8.
8. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53:646-52.
9. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008;106:1741-8.
10. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, et al. The effect of pre-anesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:386-91.
11. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, et al. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. *J Anesth*. 2011;25:872-8.
12. Baudsun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha-2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116:1312-22.
13. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101:1077-83.
14. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:235-9.
15. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:1050-5.

16. Wu CT, Borel CO, Lee MS, et al. The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2005;100:448–53.
17. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11–8.
18. Lauwick S, Kim do J, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754–60.
19. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, et al. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:549–56.
20. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58:22–37.
21. Turgut N, Turkmen A, Gokkaya S, et al. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anaesthesia for lumbar laminectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74:469–74.
22. Grundmann U, Silomon M, Bach F, et al. Recovery profile and side effects of remifentanyl-based anaesthesia with desflurane or propofol for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:320–6.
23. Van Delden PG, Houweling PL, Bencini AF, et al. Remifentanyl-sevoflurane anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparison of three dose regimens. *Anesthesia*. 2002;57:212–7.
24. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, et al. The relationship among carbondioxide pneumoperitoneum, vasopressin release and hemodynamic changes. *Anesth Analg*. 1999;89:278–83.
25. Park JK, Cheong SH, Lee KM, et al. Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? *Korean J Anesthesiol*. 2012;63:436–40.
26. Turgut N, Turkmen A, Ali A, et al. Remifentanyl-propofol vs dexmedetomidine-propofol. *Anesthesia for supratentorial craniotomy*. *MJE Anesth*. 2009;20:63–70.
27. Salman N, Uzun S, Coskun F, et al. Dexmedetomidine as a substitute for remifentanyl in ambulatory gynecologic laparoscopic surgery. *Saudi Med J*. 2009;30:77–81.
28. Ali AR, Ghoneimy MN. Dexmedetomidine versus fentanyl as adjuvant to propofol: comparative study in children undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Anaesthesiol*. 2010;27:1058–64.
29. Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anaesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *J Clin Anesth*. 2007;19:280–5.
30. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg*. 2008;107:96–101.
31. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg*. 2004;98:835–40.
32. Hancı V, Erdogan G, Okyay RD, et al. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and dexmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:244–50.
33. Li M, Mei W, Wang P, et al. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:368–75.
34. Ohtani N, Kida K, Shoji K, et al. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:1871–4.